Lane Medical Library

Ueber

die Einwirkung des Chinin

1871

auf die

Milz.

Inaugural-Dissertation

welche

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen

Facultät der Universität Greifswald

auf Grund seiner

am 18. Juli 1870

erfolgten

Promotion

nachträglich veröffentlicht

Clemens Böller Dr. med.

aus Ahaus in Westfalen.

Greifswald.

Druck von Fr. Hache.

1871.

Es giebt wohl kein Mittel in dem reichen Arzneischatze, welches sich seit den ältesten Zeiten eines grösseren Rufes erfreute, als die Chinarinde. Gegen die verschiedenartigsten Krankheiten und unter den mannigfaltigsten Indikationen wurde sie früher in Anwendung gezogen, ohne dass man sich aber über das Wesen und die Wirkungsweise dieses Mittels eine genügende Aufklärung zu geben im Stande war. Seitdem uns die neueste Zeit in der physiologisch-chemischen Untersuchung ein Mittel an die Hand gegeben hat, wodurch wir die Zusammensetzung und die Wirkungsweise der Arzneimittel genauer zu studiren und zu würdigen gelernt haben, musste zwar manches Mittel aus unserm Arzneischatze als unwirksam entfernt werden; der altbewährte Ruf der Chinarinde aber ist nicht verloren gegangen; und wenn auch manche Ansichten der Alten über ihre Wirksamkeit in vielen Krankheiten als irrig hingestellt werden mussten, so hat sie sich doch ihren alten Platz in der Reihe der Arzneimittel bis in die neueste Zeit wohl zu wahren gewusst. Nur hat man jetzt die

Aufmerksamkeit mehr einem von den Alkaloiden der Chinarinde, dem Chinin, zugewandt, da man dieses seit der Entdeckung desselben durch Pelletier und Caventou im Jahre 1820 als den eigentlich wirksamen Bestandtheil und das hauptsächlich wirkende Princip in fast allen den Krankheiten erkannt hat, gegen welche früher die Rinde empfohlen wurde. —

Neben dem alten Rufe, den die Chinarinde und ihre Alkaloide, namentlich das Chinin, gegen Intermittens geniessen, haben die Untersuchungen als unzweifelhaft festgestellt ihre fieberwidrige*) und tonisirende Wirkung. Ueber andere Wirkungen des Chinin sind die Acten noch nicht geschlossen. Namentlich ist trotz der vielen in den letzten Decennien vorgenommenen Experimente die vielfach discutirte Frage noch nicht endgültig entschieden worden, ob das Chinin eine directe Einwirkung auf die Milz ausübe. Die über diesen Punkt von manchen Autoren angestellten Versuche sind verschieden ausgefallen, und während einige nach der Darreichung des Chinin bei Thieren mit Sicherheit eine Veränderung und Contraction der Milz gesehen zn haben behaupten, konnten andere diese Wirkung nicht bestätigen. Bei der grossen Schwierigkeit, am Menschen durch die Perkussion eine vielleicht geringe und dazu noch langsam erfolgende Verkleinerung eines bestehenden Milztumors durch den Chiningebrauch zu constatiren, blieb nichts anders

*) Liebermeister, Dr. Ueber die antipyretische Wirkung des Chinin. Deutsches Archiv für klin. Med, Bd. III. S. 23 und 569 ff.

übrig, als auch hier auf dem Wege des Experiments vorzugehen, zuerst an Thieren die Einwirkung des Chinin auf die normale Milz zu controlliren und aus den gewonnenen Resultaten Rückschlüsse auf die Chininwirkung bei pathologisch vergrösserten Milzen zu machen.

Von Seiten der französischen Autoren, welche sich vielfach mit der Frage über die Wirkung des Chinin auf die Milz beschäftigt haben, liegen mir besonders die Untersuchungen von Pagés und Cherest vor. Die Resultate, welche diese beiden Forscher durch ihre Untersuchungen erzielten, geben sie dahin an, dass schon die gesunde Milz durch Einverleibung von Chinin ins Blut sich deutlich zusammenziehe. Die Möglichkeit einer derarigen Contraction liegt wenigstens der Theorie nach nicht so sehr fern, wenn man der durch Kölliker nachgewiesenen grossen Zahl von Muskelfasern und der überaus grossen Reichhaltigkeit der Milz an Blutgefässen gedenkt, und zugleich in Erwägung zieht, dass das Chinin im Blute sehr persistent ist, was sein Vorkommen im Harn *), selbst bei verhältnissmässig kleinen Gaben, unzweifelhaft darthut. Auch Küchenmeister **) behauptet gesehen zu haben, dass innerliche Chiningaben eine deutliche Milzverkleinerung zur Folge hätten. Letzterer stellte seine

*) In dem durch Schwefelsäure leicht angesäuerten Harne entsteht durch Zusatz einer Lösung von Jodkalium, die einen Ueberschuss von Jod. pur. enthält ,bei Gegenwart von Chinin ein schmutzig rother Niederschlag.

**) Vergl. Beiträge zur Pharmakodynamik nach Schmidt's Jahrb. Bd. 70, S. 13.

Versuche namentlich an Schweinen an, die vor dem Beginne des Experimentes längere Zeit zum Fasten genöthigt waren und machte die Beobachtung, dass die Milz, nachdem er sich durch Blosslegung derselben mit ihren Grössenverhältnissen bekannt gemacht hatte, durch die innerliche Darreichung grosser Gaben Chinin sich deutlich zusammengezogen habe. — Trotz dieser und noch mancher anderen Beobachtungen traten auch Gegner dieser Lehre von der Chininwirkung auf die Milz auf. So lässt es Buchheim*) unentschieden, ob bei gesunden Menschen und Thieren eine Veränderung der Milz nach dem Gebrauche des Chinin nachgewiesen werden könne, während R. Schmidt sich ganz entschieden gegen die von Küchenmeister gewonnenen Resultate ausspricht. Schmidt konnte trotz zahlreicher von ihm angestellten Versuche eine Contraction der Milz nach der Darreichung von Chinin nicht erzielen.

Auch mir war es im Laufe dieses Sommers gestattet, unter gütiger Leitung des Herrn Professor Dr. Mosler, dem ich mich für seine Unterstützung zu besonderem Danke verpflichtet fühle, einzelne Versuche in dieser Richtung anzustellen. Es handelte sich hierbei fürs Erste um die ein grosses Interesse darbietende Frage: Ist man durch die Darreichung von Chinin im Stande, einen merklichen Einfluss auf die Milz — sei es eine Contraction oder eine andere Ver-

*) Vergl. Dr. Rudolf Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1859. S. 583.

änderung — zu constatiren, und durch welche Symptome äussert sich diese Wirkung?

Als Versuchsthiere wurden von uns Hunde benutzt. Was die Form anbetrifft, in welcher das Chinin dem Körper einverleibt wurde, so machten wir bei unsern Versuchen von der subcutanen Injection Gebrauch und zwar wurde von den Chininsalzen dem Chinium hydrochloratum der Vorzug vor den anderen Salzen gegeben, weil dieses Präparat vor dem bisher offizinellen und allgemein gebräuchlichen basisch schwefelsauren Chinin den Vorzug einer weit leichteren Löslichkeit *) besitzt, ein Umstand, der für die Verwerthung in Form der subkutanen Injectionen von grosser Bedeutung ist. Da aber auch die Löslichkeit des salzsauren Chinin immerhin eine zu geringe ist, da für die subkutane Verwerthung immerhin nur kleine Flüssigkeitsmengen verwendbar sind, so wurde, in der Weise, wie bei den einzelnen Versuchen näher angegeben werden wird, die Lösungsfähigkeit des Chinin durch Zusatz von ein bis zwei Tropfen einer Säure erhöht.

Erster Versuch.

Am 3. Mai wurde das Experiment in Angriff genommen und zwar in der Weise, dass dem Versuchsthiere, einem schwarzen kräftigen Hunde von 2 Jahren, der ein Gewicht von 21,200 Grammes hatte, Nachmittags 6 Uhr vermittelst des seitlichen Bauchschnit-

*) Während ein Gewichtstheil Chinium hydrochloratum sich in 60 Gewichtstheilen Wasser auflöst, sind zur vollständigen Lösung von 1 Theil Chinium sulfuricum 800 Theile Wasser erforderlich.

tes die Milz freigelegt wurde. Letztere, aus der Bauchwunde mit der grössten Vorsicht hervorgezogen, war von normaler Farbe und Consistenz; es betrug

ihre grösste Länge 14,5 Centim.
ihre grösste Breite 8,5 „

Die zur Verwendung gebrachte Chininlösung hatte folgende Zusammensetzung:

℞ Chinii hydrochlorat. 0,6
Acid. hydrochlor. gtt. I
Aqu. destillat. 8,0.

Es lag anfangs in unserer Absicht. vorstehende Chininlösung direct in die Milzarterie einzuspritzen. Daher wurde unter den nöthigen Cautelen ein kleiner Ast der Arteria lienalis an zwei Stellen mit einem Ligaturfaden umgeben und zwischen den beiden Fadenschlingen die Kanüle einer Pravaz'schen Injectionsspritze in den Arterienast eingeführt. Es wurde nun ein kleiner Theil der Flüssigkeit injicirt, indess musste die Injection sofort unterbrochen werden, weil durch die Einwirkung der angesäuerten Chininlösung in dem betreffenden Arterienaste und der ihm entsprechenden kleinen Parthie der Milz alsbald eine Coagulation des Blutes eintrat, die sich durch eine kleine keilförmige Auftreibung und durch eine deutliche Farbenveränderung des entsprechenden Milzparenchyms characterisirte. Hiernach trat — wohl in Folge der gestörten Blutcirkulation — eine deutliche Vergrösserung der Milz auf, so dass die Mensuration jetzt

als grösste Länge 16,0 Centimeter,
als grösste Breite 9,0 „

ergab. Nunmehr wurde aber sofort der Rest der Chininlösung, welcher noch etwa 8 gran Chinin enthalten mochte, während auf die Injection in die Milzarterie etwa 2 gran gekommen waren, subkutan in die nächste Nähe der Bauchwunde eingespritzt. Zwanzig Minuten nach dieser letzten Injection wurde die inzwischen in die Bauchhöhle zurückgebrachte Milz abermals hervorgezogen. Es betrug jetzt

ihre grösste Länge 14,0 Centimeter,
ihre grösste Breite 8,0 „

Nachdem hierauf die Milz in den Bauch zurückgebracht und die Bauchwunde durch sorgfältig angelegte Suturen geschlossen worden war, wurde der Versuch für diesen Tag nicht weiter fortgesetzt. Am folgenden Tage Nachmittags 4 Uhr wurden demselben Hunde, ohne jedoch die Bauchwunde vorher zu öffnen, eine abermalige subkutane Einspritzung einer 10gränigen Chininlösung von der vorhin angegebenen Formel gemacht. Nun wurde 2 Stunden bis 6 Uhr gewartet und dann zur Lösung der Suturen geschritten. Die Auffindung und Hervorholung der Milz war jetzt ziemlich schwierig, da sich in der ganzen Ausdehnung der Bauchwunde ziemlich feste peritonische Adhäsionen vorfanden, welche erst getrennt werden mussten.

Grösste Länge der Milz 13,0 Centimeter,
Grösste Breite derselben 7,0 „

Die Milz fühlte sich derb und fest an, ihre Oberfläche hatte nicht mehr ihre normale Glätte, sondern ein deutlich granulirtes Aussehen mit zahlreichen Erhabenheiten in Form kleiner Knötchen, Veränderun-

gen, die auf eine deutliche Contraction der contractiten Milzelemente hinwiesen. Die Veränderung des Theiles, in dessen zuführenden Arterienast die Chininlösung direct eingespritzt war, bestand in der vorhin gedachten Weise noch fort.

Ich bemerke hier schon im Voraus, dass Binz*) bei künstlich erregter Peritonitis fast immer auch eine acute Milzanschwellung beobachtete, während in unserem Falle trotz der vorhandenen Peritonitis dennoch eine Verkleinerung der Milz zu Stande kam, was nur durch die Wirkung des Chinin erklärbar ist. – Die hierauf exstirpirte Milz war derb anzufühlen, enthielt wenig Blut und zeigte auf dem Durchschnitt ein ziemlich festes Gefüge. In dem durch die directe Chininjection veränderten Arterienaste fand sich ein der Wand mässig fest anhaftendes Blutcoagulum vor.

Wenn auch wegen der Veränderungen in Folge der stattgehabten Blutcoagulation dieser Versuch als nicht ganz rein bezeichnet werden muss, so waren doch die unmittelbaren Effecte nach der Chininjection so auffallend, dass eine Contraction der Milz in Folge der Injection nicht von der Hand gewiesen werden konnte.

Zweiter Versuch.

Zu diesem zweiten Versuche, welcher am 7. Mai Vormittags 10 Uhr angefangen wurde, diente eine

*) Binz, Dr. C. Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868. Verlag von A. Hirschwald., pag. 34.

kräftige Hündin, die ein Gewicht von 21,600 Gramm. hatte. Die Freilegung der Milz durch den seitlichen Bauchschnitt und ihre Hervorziehung aus der Bauchhöhle geschah, wie bei dem ersten Versuche, und waren die Masse der Milz folgende:

grösste Länge		14,5	Centim.
grösste Breite	unten . . .	3,5	„
	in der Mitte	2,5	„
	an der Spitze	2,0	„

Nach Constatirung dieses Factums wurde die Milz wieder reponirt und dem Hunde alsdann mit der Pravaz'schen Spritze 1,2 Grammes salzsaures Chinin nach der Formel

℞ Chinii hydrochlorat. 1,2
Acid hydrochlor. gtt. I.—II.
Aqu. destillat. 10,0

theils in die Hautwunde selbst, theils in deren nächsten Nähe subkutan eingespritzt. Darauf wurde die Hautwunde durch einige Serres-fines geschlossen und um alle Reizungen möglichst zu vermeiden, dass Thier zwei Stunden lang auf dem Operationstische gelassen und in der grössten Ruhe gehalten. Dann aber — also um 12 Uhr — wurde, um sich von dem Effect der Einspritzung zu überzeugen, die Milz abermals hervorgeholt. Schon die Betastung derselben innerhalb der Bauchhöhle liess deutlich erkennen, dass das Organ viel derber und consistenter sei, als vor der Chininjection. Seine Oberfläche zeigte ein mehr violettes Aussehen und schon der blosse Anblick lehrte, dass eine Contraction und Volumensverminderung statt-

gefunden habe. Auf der Oberfläche waren zahlreiche Granulationen sichtbar, während der Rand der Milz sich durch eigenthümliche Erhabenheiten von röthlichem Aussehen kennzeichnete.

Die Masse betrugen jetzt:

grösste Länge		13,0	Centim.
grösste Breite	unten	3,0	„
	in der Mitte	2,0	„
	an der Spitze	1,2	„

Somit war das sicher konstatirte Ergebniss dieses Versuches eine viel grössere Resistenz und Derbheit des Organs, seine Verkleinerung und granulirte Beschaffenheit der Oberfläche, *) welche letztere wohl als Folge der schnellen Contraction aufzufassen ist.

Die Milz wurde nun wiederum in die Bauchhöhle zurückgebracht uud der Versuch nach einer zweistündigen Pause — also Nachmittags um 2 Uhr — durch eine abermalige subkutane Injection von 1,2 Grammes salzsauren Chinins, auch diesesmal in der nächsten Nähe der Milz, fortgesetzt. Drei Stunden nach dieser Injection, Nachmittags um 5 Uhr, wurde beobachtet, dass die vorhin geschilderten Veränderungen, namentlich in Bezug auf Derbheit des Organs und granulirte Oberfläche noch viel deutlicher, als nach der ersten Chininjection, ausgesprochen waren. Die Milz zeigte

*) Ich hatte einige Zeit nach diesen Versuchen Gelegenheit an anderen Hunden eine directe Reizung der Milz durch den constanten und inducirten Strom, welche von dem Herrn Professor Mosler vorgenommen wurde, zu beobachten, und fiel mir dabei sofort auf, dass auch hierbei die Milz in der Richtung des Stromes ein granulirtes Aussehen an der Oberfläche annahm.

eine intensiv dunkelrothe Farbe mit einzelnen mehr violetten Streifen und Inseln; dagegen wurde eine noch weitere, als die vorhin angegebene Verkleinerung nicht wahrgenommen. Im Ganzen aber war der Effect der Chinininjection ein so augenscheinlicher, dass dem gerade hinzukommenden Herrn Professor Landois, ohne dass er mit der vorausgegangenen Chinininjection bekannt gemacht worden war, vorgenannte Symtome sofort in die Augen fielen. — Die nunmehr exstirpirte Milz zeigte diejenigen Eigenthümlichkeiten, welche sich nach den angeführten Veränderungen vermuthen liessen, sie war sehr blutleer, auf der Schnittfläche derb und von viel festerem Gefüge, als man es sonst anzutreffen pflegt.

Es sei noch erwähnt, dass bei dem Hunde, welcher am 6. Tage nach dem Experimente an einer diffusen eitrigen Peritonitis starb, mehrere gänseeigrosse Abscesse in der Umgebung der Muskelwunde, entsprechend den Stellen, wo die subkutane Injection vorgenommen war, sich entwickelt hatten.

Es drängt sich uns jetzt die für den therapeutischen Werth des Chinin höchst wichtige Frage auf: Aeussert das Chinin diese Wirkung, welche wir an der normalen Milz zu beobachten Gelegenheit hatten, auch auf die pathologisch vergrösserte Milz? und dann die zweite Frage: Wie soll man sich diese milzverkleinernde Wirkung des Chinin erklären; auf welche Elemente der Milz äussert das Chinin seine verkleinernde Wirkung?

In Betreff des ersten Punktes muss zuerst hervorgehoben werden, dass die pathalogisch vergrösserte

Milz in den allerseltensten Fällen eine selbstständige Erkrankung ist. Es kann zwar die Möglichkeit einer primären und selbstständigen Anschwellung der Milz nicht geleugnet werden, doch ist eine solche durch die Erfahrung nicht nachgewiesen. Vielmehr wissen wir durch die Fortschritte der pathologischen Anatomie, dass Milzschwellungen stets sekundäre und durch andere bereits vorhandene Krankheitszustände bedingte Processe sind. So finden wir derartige sekundäre Milzschwellungen, die übrigens in ihrer akuten Form ohne weitere Stucturveränderungen des Milzgewebes einhergehen, constant auftreten bei Febris intermittens, Typhus und manchen anderen Krankheiten des Blutes.

Dass auch bei diesen sekundären Fällen die Wirkung des Chinin auf die Milz zur Geltung kommt, ist eine nicht bloss auf theoretischer Grundlage basirte Vermuthung, sondern eine Thatsache, die in der Praxis längst anerkannt ist. Bei Febris intermittens äussert das Chinin seine Wirkung auf die Milz sogar in doppelter Weise, indem es einerseits seinen milzverkleinernden Einfluss auf den Milztumor selbst, einem Symptome und Folgezustand des Intermittens, geltend macht, andererseits aber auch gegen die Ursache der Milzanschwellung, das Wechselfieber, direct zu Felde zieht, als dessen Specificum *) es schon lange bekannt und verwerthet worden ist.

*) Es läge nicht so fern, die Heilkraft des Chinin bei Intermittens aus der von Binz nachgewiesenen antizymotischen Wirkung zu erklären, indem die Intermittensprocesse nach den neuesten Untersuchungen auf einer Blutvergiftung durch niedere pflanzliche Organismen (Palmella-Sporen nach Salisbury) beruhen.

So machte in neuerer Zeit Piorry darauf aufmerksam, dass kurze Zeit nach der Einnahme des Chinins bei Wechselfieberkranken eine, wenn auch vorübergehende, Contraction der Milz eintrete, eine Beobachtung, die auch von andern Aerzten *) vielfach wiederholt wurde. Von den vielen andern Autoren, die sich günstig über die Wirkung des Chinin bei Milzschwellungen auslassen, will ich nur Canstatt's**) Erwähnung thun, welcher sagt: „Am häufigsten ist die durch Wechselfieber entstandene Milzanschwellung Gegenstand der Behandlung. Unter den Mitteln, die diese Art von Milztumoren — sowie auch den nach typhösen Fiebern zurückbleibenden — am sichersten zu beseitigen geeignet sind, nehmen die China und das Chinin den ersten Platz ein. Die Erfahrungen von Bally, Piorry, Carron d'Annecy, Bouyer und meine eigenen bestätigen die ausgezeichnete Wirkung gegen typhöse und auf dem Boden von Intermittens entstehende Milzanschwellungen."

Unter den Forschern der Jetztzeit ist es ganz besonders Binz ***) in Bonn, der sich mit der Frage über die Wirkung des Chinin im Allgemeinen und auch über seinen Einfluss auf die pathologisch vergrösserte Milz im Besonderen beschäftigt hat. Derselbe war im Stande, bei Fröschen dadurch, dass er künstlich bei

---

*) Vgl. Buchheim R., Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1859. pag. 583.

**) Canstatt Dr. C., Handbuch der med. Klinik, 1847. Bd. III Abth. II. Seite 724.

***) Vgl. Binz l. c. S. 34.

denselben Bauchfellentzündung erregte, zugleich eine akute Milzanschwellung zu erzeugen, und gelang es ihm, durch hypodermatische Injectionen von Chinin in fast allen Fällen eine Contraction und Verkleinerung der Milz zu beobachten. Ueber die Art und Weise, wie Binz sich diese Verkleinerung zu Stande kommen denkt, erlaube ich mir am Schlusse mit einigen Worten zurückzukommen.

Selbst wenn, wie es oftmals vorkommt, durch die lange andauernde chronische Stase neben der beträchtlichen Volumensvermehrung allmählig auch weitere Texturveränderungen — ein sogenannter chronischer Milztumor — sich entwickelt haben, der sich im wesentlichen durch Vermehrung der zelligen Elemente der Milz und durch Massenzunahme des Balkengerüstes (des Reticulum) characterisirt und am ausgeprägtesten bei Leukaemie, bei lange dauernden Intermittensprocessen und als Residuum acuter Intumescens nach Typhus sich entwickelt: selbst dann ist, sollte auch kein anderes Mittel zum erwünschten Ziele führen, noch durch Chinin eine Besserung zu erwarten. Hier ist aber, wenn die Chininbehandlung von günstigem Erfolg gekrönt sein soll, eine beharrliche, lange fortgesetzte Darreichung meistens erforderlich. Bei denjenigen Milztumoren, die sich auf dem Boden des Wechselfiebers entwickelt haben, gestaltet sich die Prognose um so günstiger, da wir ja, wie schon erwähnt, in dem Chinin ein Mittel gefunden haben, welches nicht allein den Milztumor, sondern auch dessen Ursachen bekämpft.

Form und Dosirung des Chinin.

Nicht selten aber kommt es, trotz der sorgfältigsten und gewissenhaftesten Medikation vor, dass keine oder nur eine geringe Wirkung vom Chinin gesehen wird. Wenn auch nicht in allen, so möchten doch in vielen Fällen zwei Umstände Schuld daran tragen und zwar: 1) die oftmals zu schwache Dosirung des Mittels, 2) der Mangel an Resorption im Magen und Darmkanal.

In Betreff der Dosirung des Chinin verweise ich auf die Lehrbücher der Arzneimittellehre und auf die treffliche Ausführung von Binz*) in seiner schon oft erwähnten Schrift. Letzterer beweist durch zahlreiche Beispiele aus der Literatur, dass selbst enorme Dosen von Chinin, Gaben von 7—8 Grammes und noch mehr, ohne allen Nachtheil vertragen wurden, dass somit die Befürchtungen, die man von den nachtheiligen Chininsymptomen hegte, meistens unnütze waren. Bei unserem Versuche wurden einem Hunde innerhalb 5 Stunden 2,5 Grammes Chinin, in zwei Dosen abgetheilt, eingespritzt, ohne dass hiernach irgend welche üblen Erscheinungen sich einstellten.

Wenn irgend eine Krankheit, so sind es ganz besonders die chronischen Milztumoren, welche zu ihrer Rückbildung lange Zeit fortgesetzte Darreichung grosser Chiningaben erfordern. Im Ganzen muss festgehalten werden, dass bei innerer Darreichung Dosen unter 1—2 Grammes in den meisten Fällen keinen

*) Binz, L. c., S. 57.

Erfolg versprechen, und dass es oft nöthig ist, solche Wochen und selbst Monate lang fortgebrauchen zu lassen. Da aber auch häufig trotz angewandter grosser Dosen die Resorption des Mittels in Folge krankhafter Zustände des Magens und Darmkanals verhindert wird, so müssen wir solche Krankheiten als die Ursache anerkennen, welche an der Unwirksamkeit des Chinin die Schuld tragen. Es ist daher von Wichtigkeit, dass man sich von der erfolgten Resorption durch den sehr leichten Nachweis des Chinin im Harn überzeuge und festhalte, dass Mangel resp. unbedeutender Chiningehalt des Urin für die nicht erfolgte Resorption ins Blut sprechen würde.

In letzteren Fällen bietet allerdings die in neuester Zeit vielfach empfohlene Darreichung des Chinin in Form subkutaner Injectionen den grossen Vortheil dar, dass das Chinin schnell und in voller Dosis ins Blut gelangt, was sowohl wegen der Wirkung des Chinin, als auch wegen des hohen Preises des Mittels, da bekanntlich die hypodermatisch angewandten Mittel eine geringere Dosis erfordern, wohl berücksichtigt werden muss. Da man indess mehrfach Abscessbildung nach der subkutanen Injection des Chinin hat auftreten sehen, so möchte dieses zu Ungunsten der subkutanen Injection sprechen. Bernatzik*), welcher sich vielfach mit der hypodermatischen Anwendung des Chinin

*) Bernatzik Professor Dr. W.
Zur Pharmakologie der China-Alkaloide. – Ueber die physiologische Wirkungsweise hypodermatisch injicirter China-Alkaloide. Wiener med. Wochenschr. 1867, S. 1601 und 1617.

beschäftigt hat, sah nur in einzelnen Fällen Abscessbildung an der Injectionsstelle auftreten, während er in den meisten Fällen keine weitere Reaction beobachtete. Er glaubt die subkutane Anwendung trotz der Abscedirung, empfehlen zu müssen. Auch Cardarelli*) theilt eine Reihe von Beobachtungen über die Wirksamkeit der subkutanen Injection von Chinin bei Malariafiebern mit und er schliesst aus denselben, dass die Methode eine an sich durchaus wirksame ist, dass sie den Vortheil weit kleinerer Dosen, als beim inneren Gebrauche des Mittels, bietet, und dass die Wirkung des Chinin sich auf diesem Wege weit schneller, als bei Einverleibung durch den Magen, kund giebt. Ebenfalls empfiehlt auch in der neuesten Zeit Seguin**) die hypodermatische Anwendungsweise, doch beobachtete auch er, zumal wenn das Salz nicht vollkommen gelöst war, Abscessbildung; er giebt an, dass durch leichte Ansäuerung der Lösung die Abscessbildung verhindert, aber die Operation etwas schmerzhaft gemacht würde. — Immerhin verdient die subkutane Injection wegen der grossen Vortheile, welche sie darbietet, weitere Beachtung.

Nachdem wir durch vorstehende Betrachtungen zu dem zweifellosen Resultate einer Contraction und Verkleinerung der Milz, sowohl der normalen, als der

---

*) Cardarelli, A. Sulla efficacia delle injezioni ipodermiche di solfato di chinina. II. Morgagni, Disp. I. S. 65.

**) Seguin, E. C. Treatement of malarial fevers by the subkutaneous use of quinine.
New-York med. Rec. March. 16. pag. 36.

pathologisch vergrösserten, in Folge der Einverleibung des Chinin ins Blut hingeführt sind, tritt an uns die höchst wichtige Frage heran, wie physiologisch die Wirkung des Chinin auf die Milz aufzufassen und zu erklären ist. Ueber diesen Punkt hat von jeher ein grosses Dunkel geherrscht und selbst die genauen physiologisch-chemischen Untersuchungen der Neuzeit haben dieses Dunkel nicht aufzuhellen vermocht. Man hat sich einfach damit begnügen müssen, die Wirkung des Chinin auf die Milz als Thatsache anzuerkennen, ohne dass man sich die Art und Weise dieser Wirkung genügend aufzuklären vermochte. Wenn man früher sagte, man brauche das Chinin, um das Nervensystem anzuregen, und seine Heilwirkung von seiner „eigenthümlichen Wirkung“ auf das Nervensystem herleitete, so ist damit eben nicht viel gewonnen, so lange man jene „eigenthümliche Wirkung“ nicht genauer bezeichnen kann. Ob das Chinin durch Reizung des Nervensystems eine Gefäss- und Muskelcontraction der Milz zur Folge habe, ähnlich wie bei den meisten Reizzuständen die erhöhte Erregung durch Darreichung von Opium herabgesetzt wird, darüber war man sich nicht klar.

Dritter Versuch.

Um auch die Beziehung des Chinin zu den Nerven der Milz einer näheren Prüfung zu unterziehen, wurde am 11. Mai dieser dritte Versuch ausgeführt. Als Versuchsthier diente ein grosser, kräftiger, 24,150 Grammes schwerer Fleischerhund. Nach vollführtem

seitlichen Bauchschnitte war auch hier das Hervorholen der Milz ohne Schwierigkeit. Dieselbe war von normaler Farbe und Consistenz, es betrug ihre

grösste Länge . . . . . 16,0 Centim.

grösste Breite { unten . . . . 7,0 „
in der Mitte 30, „
an der Spitze 2,5 „

Da es uns darauf ankam, zu erfahren, ob auch nach Durchschneidung der Milznerven das Chinin einen gleichen Effect auf die Milz äussern würde, wie wir es bei den vorhergehenden Versuchen konstatirt hatten, so hatte Herr Professor Landois die Güte, deren Durchschneidung vorzunehmen. Dieses hatte den augenscheinlichen Erfolg, dass das Milzparenchym alsbald ausserordentlich aufgelockert und blutreich wurde. Das ganze Organ fühlte sich weich und pappig an und eine Vergrösserung konnte schon durch den Augenschein constatirt werden. Die nunmehr aufgenommenen Masse ergaben als

grösste Länge . . . . . 21,5 Centim.

grösste Breite { unten . . . . 8,5 „
in der Mitte . 4,0 „
an der Spitze 4,0 „

Erwähnt sei noch, dass während der Durchschneidung der Milznerven die grosse Empfindlichkeit derselben vor Allem in die Augen fiel.

Der Durchschneidung wurde alsbald die subkutane Injection von 0,6 Grammes Chinin nachgeschickt. so zwar, dass ein Theil der Injectionsflüssigkeit in unmittelbarer Nähe der Bauchwunde eingespritzt wurde,

während einzelne Injectionen auch am übrigen Körper gemacht wurden. Auch in diesem Falle entfaltete das Chinin seine bisher beobachtete sehr eklatante Wirkung; denn als eine Stunde nach der Injection die inzwischen reponirte Milz wiederum hervorgeholt wurde, zeigte sie nicht allein die in den beiden vorgenannten Versuchen geschilderten Veränderungen der Oberfläche und der Consistenz, sondern auch eine deutliche Verkleinerung des vorhin stark geschwollenen Organs, indem als

grösste Länge		17,5	Centim.
grösste Breite	unten	6,5	„
	in der Mitte	3,5	„
	an der Spitze	3,0	„

gefunden wurde. Mit gleich günstigem Erfolge wurde nun noch ein Scrupel Chinin injicirt, wobei die früher beobachteten Veränderungen noch viel deutlicher zu Tage traten.

Die Messung ergab nunmehr:

grösste Länge		17,0	Centim.
grösste Breite	unten	6,0	„
	in der Mitte	3,0	„
	an der Spitze	2,5	„

Dieses Mal wurde die Milz nicht exstirpirt, sondern in die Bauchhöhle zurückgebracht und die Wunde durch sorgfältig angelegte Suturen geschlossen. Die Heilung erfolgte in einigen Wochen sehr prompt.

Etwa sechs Wochen später wurde derselbe Hund bei der Ausführung eines anderen Experimentes getödtet. Die Grössenverhältnisse der Milz waren wie-

derum nahezu dieselben, welche gleich nach der Durchschneidung der Milznerven gefunden worden waren, ein Beweis dafür, dass die gleich nach der Chinin-Injection beobachtete, wenngleich vorübergehende Contraction und Verkleinerung der Milz in Folge der Chinin-Injection aufgetreten und nicht etwa als Effect der allmählig sich ausgleichenden Kreislaufsstörung aufzufassen ist.

Aus diesem Versuche scheint mir als unzweifelhaft hervorzugehen, dass das Chinin auch ohne Betheiligung des Nervensystems seine Einwirkung auf die Milz zur Geltung bringen kann. Ob es aber seine Wirkung auf die Muskelfasern der Milz entfaltet, oder gar, wie Binz wenigstens für die mit Hyperplasie der Malpighischen Bläschen einhergehenden Milztumoren annimmt, auf die weissen Blutkörperchen, hat bis jetzt noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden können.

Von Seiten der französischen Autoren *) hat man beim Versuche, die Frage nach der Wirkungsweise des Chinin auf die Milz, zu lösen, namentlich auf die contractile Natur des Milzgerüstes recurrirt und die Behauptung aufgestellt, dass das Chinin die Muskelfasern der Milz direct irritire und zur Contraction bringe. Man dachte sich diese Einwirkung auf die contractilen Elemente der Milz in der Weise zu Stande kommen, wie etwa die Contractionen, welche in den Muskeln entstehen, weun man den Inductionsstrom auf dieselben einwirken lässt. Man vindicirte dem Chinin diese

*) Vgl. Pagès, Gazette médicale 1856, pag. 584. (Citat nach Briquet: Traité thérapeutique du Quinquina et de ses préparations. 2me edit 1855, S. 226.)

specifische Eigenschaft der directen Einwirkung auf die Muskelfasern der Milz nicht bloss in den Fällen, wo die Milz von normaler Beschaffenheit ist, sondern auch bei den mit Hyperplasie der zelligen Elemente und des Balkengerüstes einhergehenden Milztumoren. Die Ansicht der Franzosen wurde von anderen Autoren einer Controlle unterworfen, und während einige dieser Ansicht beitreten zu müssen glaubten, konnten andere sich hierzu nicht entschliessen. So hat namentlich Küchenmeister *) in dieser Richtung Versuche an Kaninchen und Kälbern angestellt, doch giebt er an, dass er keine positiven Resultate im Sinne der französischen Autoren habe beobachten können.

Binz **) glaubt durch seine Untersuchungen, welche er in grosser Anzahl namentlich an Fröschen und Katzen anstellte, für die Verkleinerung der pathologisch vergrösserten Milz in Folge der Darreichung von Chinin eine einfachere Erklärung gefunden zu haben. Er sagt: „Ohne Zweifel wird in der Milz ein grosser Theil der weissen Blutzellen gebildet. Befinden sich die Bildungsstätten derselben, die Malpighischen Bläschen, im Zustand der Hyperplasie, wie das bei vielen Milztumoren der Fall ist, so muss die Folge davon Schwellung des ganzen Milzumfanges sein.“

Indem Binz nun weiter von den Resultaten seiner Untersuchungen ausgeht, dass Chinin höchst giftig auf

---

*) Vgl. Beiträge zur Pharmakodynamik nach Schmidts Jahrb. Bd. 70, S. 13.

**) Binz, Experimentelle Untersuchungen. Theorie der Milzverkleinernden Wirkung des Chinin. 1868. pag. 33.

Protoplasmabewegungen wirkt und diese giftige Wirkung in ganz exquisiter Weise auch auf die amöboide Bewegung der weissen Blutkörperchen*) überträgt, so dass ihre vor dem Zusatz von Chinin sehr lebhaften amöboiden Bewegungen sofort nach ihrer Berührung mit Chinin sistirt werden und damit, ihre Lebensthätigkeit erlischt, kommt er zu dem Schlusse, dass auch die Production der weissen Blutkörperchen durch Chinin gelähmt werde, da alles was Gift für einen gewordenen Körper ist, es in meist noch höherem Masse auch für den werdenden sein müsse. Dann fährt Binz fort: „Das Aufhören einer hauptsächlichen Ursache der Schwellung **) gestattet bald wieder eine genügende Thätigkeit der contractilen Fasern und damit Abschwellen des Organs."

Diese Ansicht von Binz ist von manchen Seiten bekämpft worden. Ob und in wie weit dieselbe richtig ist, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Wenn man aber die Ansicht der meisten Physiologen festhält, dass aus den weissen Blutkörperchen wahrscheinlich rothe sich entwickeln und dabei bedenkt, dass Chinin die weissen Blutkörperchen tödten soll, dann ist es jedenfalls schwer, sich die allgemein angenommene tonisirende und stärkende Wirkung des Chinin zu erklären.

---

*) Vergl. M. Schulze's Archiv Bd, III. S. 383 ff., ebenso: Scharrenbroich, Chinin als Antiphlogisticum, Inaug. Dissertation. Bonn 1867.

**) Nämlich die Sistirung der Production weisser Blutkörperchen in der Milz.

Jedenfalls sind alle bisher angeführten Ansichten über die Wirkungsweise des Chinin noch einer näheren Untersuchung zu unterwerfen.

Wir müssen uns jetzt noch damit begnügen, die Einwirkung des Chinin auf die Milz als Thatsache anzuerkennen, ohne uns für die Art und Weise dieser Wirkung eine in jeder Richtung befriedigende Erklärung geben zu können.

Lebenslauf.

Clemens Böller, geb. zu Ahaus in Westfalen, am 28. November 1845, Sohn des daselbst verstorbenen Hauptmanns H. Böller, katholischer Confession, erhielt seine Vorbildung für das Gymnasium auf der Rectoratschule seiner Vaterstadt, und besuchte dann 3 Jahre hindurch, vom Jahre 1863—66, das Gymnasium zu Münster. Im Herbst 1866 von dort mit dem Zeugniss der Reife entlassen, bezog er die Universität Greifswald, um sich dem Studium der Medicin zu widmen.

Während 8 Semester hörte er hier die Vorlesungen der Herren Professoren Budge, v. Feilitzsch, Landois, Limpricht, Münter, Otto, Schwanert, Grohe, Haeckermann, Hueter, Lauer, Mosler, Pernice, Schirmer, Dr. Arndt, Dr. Vogt.

Verfasser benutzt diese Gelegenheit, allen Denen, die sich um seine Ausbildung verdient gemacht haben, seinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

Thesen,

welche

am Tage meiner Promotion,

öffentlich vertheidigt wurden

gegen die Opponenten:

Dr. Lackmann, prakt. Arzt.

F. Fürstenberg, Dr. med.

W. Giese, Dr. med.

I.

Die Unterbindung der Art. iliaca ext. zur Heilung der Elephantiasis Arabum ist eine empfehlenswerthe Operation.

II.

Die Sitte, Kranken Medicin zu geben, „ut aliquid fiat" ist nicht zu verwerfen.

III.

Zur subkutanen Injection ist das Chloralhydrat nicht verwerthbar.

IV.

Nur die deutliche Perception zweier Fötalherzen giebt Gewissheit über die Zwillingsschwangerschaf